

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

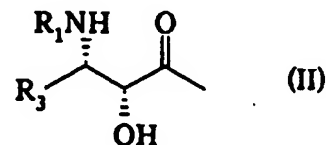
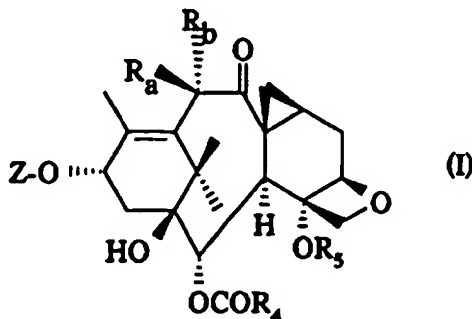
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 305/14, A61K 31/335	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/13494 (43) Date de publication internationale: 9 mai 1996 (09.05.96)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01393</p> <p>(22) Date de dépôt international: 23 octobre 1995 (23.10.95)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 94/12795 26 octobre 1994 (26.10.94) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 114, avenue Danielle-Casanova, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). TERRIER, Corinne [FR/FR]; 32 bis, boulevard de Chanzy, F-93190 Livry-Gargan (FR). ZUCCO, Martine [FR/FR]; 24, rue Adrien-Tessier, F-94320 Thiais (FR).</p> <p>(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	

(54) Title: NOVEL TAXOIDS, PREPARATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX TAXOIDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract

Novel taxoids of general formulas (I) and (II), preparation thereof, and pharmaceutical compositions containing same. In general formula (I), R_a is hydrogen, hydroxy, alkoxy, acyloxy or alkoxyacetoxy and R_b is hydrogen, or R_a and R_b , taken together with the carbon atom to which



they are attached, form a ketone function; Z is a hydrogen atom or a radical of general formula (II), wherein R_1 is an optionally substituted benzoyl, thenoyl or furoyl radical or a radical $R_2-O-CO-$ where R_2 is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted phenyl or heterocyclyl radical; R_3 is an aromatic heterocyclic, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl or naphthyl radical; R_4 is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, aryl or heterocyclyl radical; and R_5 is an optionally substituted cycloalkenyl, alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl radical. The novel products of general formula (I), wherein Z is a radical of general formula (II), have remarkable antitumoral and antineoplastic properties.

BEST AVAILABLE COPY

(57) Abrégé

Nouveaux taxoïdes de formules générales (I) et (II), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I): R_a représente hydrogène, hydroxy, alcoxy, acyloxy, alcoxyacétoxy et R_b représente hydrogène ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone; Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R₁ représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thénoylo ou furoyle ou un radical R₂-O-CO- dans lequel R₂ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocyclyle; R₃ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle, naphthyle ou hétérocyclique aromatique; R₄ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, aryle ou hétérocyclyle, et R₅ représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle ou cycloalcényle éventuellement substitué. Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

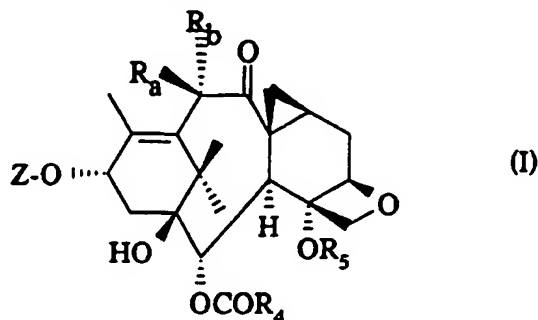
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :

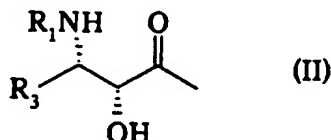


5 dans laquelle :

R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et R_b représente un atome d'hydrogène ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone,

10

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thényle ou furoyle, ou un radical R_2 -O-CO- dans lequel R_2 représente :

- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino,

25

- pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,
- ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- R₃ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles, et

R₄ représente

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro, azido, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,
- ou un radical hétérocyclyle saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et
- R₅ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle

contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles
5 peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence les radicaux aryles pouvant être représentés par R₃ et/ou R₄ sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore,
10 brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro, azido, trifluorométhyle et trifluorométhoxy, étant entendu que les radicaux alcoyles et les
15 portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles.

De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par R₃ et/ou R₄ sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant
20 un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6
25 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
30 dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle R_a représente un radical hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4
35 atomes de carbone, acyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxyacétoxy

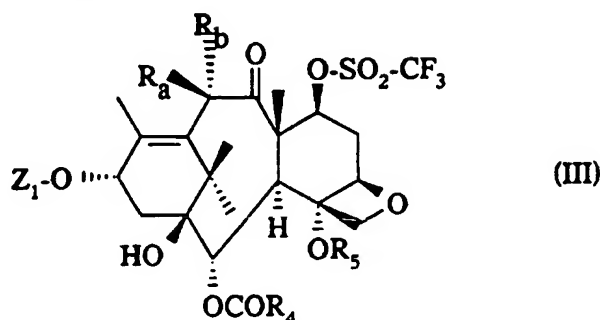
dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et R_b représente un atome d'hydrogène, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical $R_2-O-CO-$ dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R_4 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino, azido, trifluorométhyle et trifluorométhoxy, ou un radical thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3 et R_5 représente un radical alcoyle éventuellement substitué contenant 1 à 4 atomes de carbone.

Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou acétyloxy ou méthoxyacétoxy et R_b représente un atome d'hydrogène, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical $R_2-O-CO-$ dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5 et R_4 représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène et R_5 représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

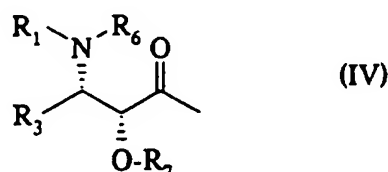
Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

Selon la présente invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy ou alcoxycétoxy, R_b représente un atome d'hydrogène, R_4 , R_5 et Z sont définis comme précédemment peuvent être obtenus par action d'un halogénure de métal alcalin (chlorure de sodium, iodure de sodium, fluorure de potassium) ou d'un azoture de métal alcalin (azoture de

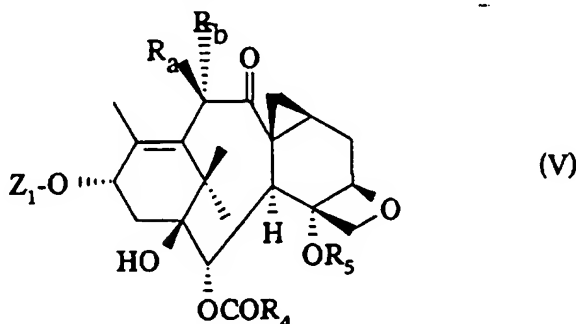
sodium) ou d'un sel d'ammonium quaternaire ou d'un phosphate de métal alcalin sur un produit de formule générale :



- 5 dans laquelle Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme précédemment ou un radical de formule générale :



- 10 dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme précédemment, et, ou bien R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien, R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy, alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé, de préférence un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarboxyloxy, et R_b représente un atome d'hydrogène, ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils
15 sont liés une fonction cétone, pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle Z_1 , R_4 , R_5 , R_a et R_b sont définis comme précédemment, suivi, si nécessaire, du remplacement du groupement protecteur porté par R_a ou des

groupements protecteurs représentés par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène.

Généralement, la réaction est effectuée dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofuranne, diisopropyléther, méthyl tert-butyléther) et les nitriles (acétonitrile) seul ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Un produit de formule générale (V), dans laquelle Z₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II), R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et R_b représente un atome d'hydrogène ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, est identique à un produit de formule générale (I).

Dans la formule générale (V), lorsque Z₁ représente un radical de formule générale (IV) et lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène, R₇ représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, β-triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyl ou tétrahydropyrannyle ou bien lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

Le remplacement des groupements protecteurs R₆ et/ou R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène et éventuellement de R_a par un radical hydroxy peut être effectué, selon leur nature de la manière suivante :

1) lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, R_a représente un radical alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C,

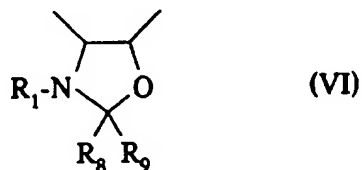
2) lorsque R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, R_a représente un radical trichloro-2,2,2

éthoxycarbonyloxy, le remplacement du groupement protecteur R₇ est effectué dans les conditions décrites ci-dessus sous 1) et celui de R_a par traitement par le zinc, éventuellement associé à du cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que

5 l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone (méthanol, éthanol, propanol, isopropanol) ou dans un ester aliphatique (acétate d'éthyle, acétate d'isopropyle acétate de n.butyle) en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre,

3) lorsque R₆ et R₇ forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus

10 particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



dans laquelle R₁ est défini comme précédemment, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de

15 carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R₈ représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de

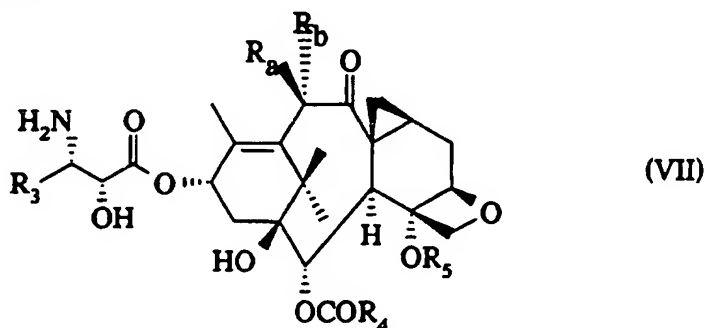
20 carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R₉ représente un atome d'hydrogène, ou bien R₈ et R₉ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, et R_a représente un radical acyloxy ou alcoxyacétoxy ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy, le remplacement du

25 groupement protecteur formé par R₆ et R₇ par des atomes d'hydrogène et de R_a par un radical hydroxy peut être effectué, selon les significations de R_a, R₁, R₈ et R₉, de la manière suivante :

a) lorsque R₁ représente un radical tert-butoxycarbonyl, R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle

30 (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R₈ représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R₉ représente un atome

d'hydrogène, ou bien R_8 et R_9 forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (V) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



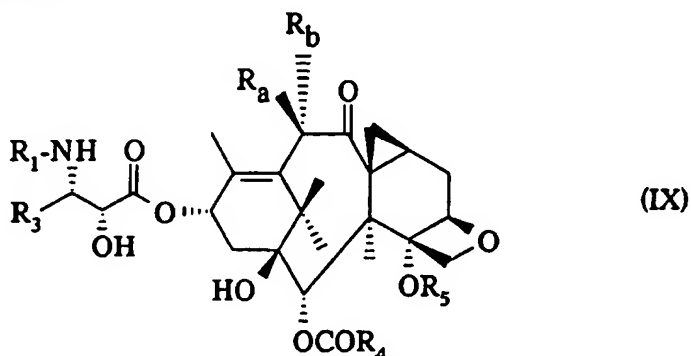
5

dans laquelle R_a , R_b , R_3 , R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :

10



dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste $-O-R_2$ ou $-O-CO-O-R_2$, pour obtenir un produit de formule générale :



- 15 dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_3 , R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, dont le groupement protecteur R_a , lorsqu'il représente un radical hydroxy protégé, est remplacé, si nécessaire, par un radical hydroxy.

De préférence, le produit de formule générale (V) est traité par l'acide formique à une température voisine de 20°C.

20

De préférence, l'acylation du produit de formule générale (IX) au moyen d'un chlorure de benzoyle dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué, de

chlorure de thényle ou de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale (VIII) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en
5 présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

De préférence, le remplacement du groupement protecteur de R_a , lorsqu'il représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy, est effectué dans les
10 conditions décrites précédemment sous 2),

b) lorsque R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thényle ou furoyle ou un radical R_2O-CO- dans lequel R_2 est défini comme précédemment, R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux
15 alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R_9 représente un atome d'hydrogène, le remplacement du groupement protecteur formé par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthane-sulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en
20 quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C et le remplacement du groupement protecteur de R_a , lorsqu'il représente un radical
25 trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy par un atome d'hydrogène, s'effectue dans les conditions décrites précédemment sous 2).

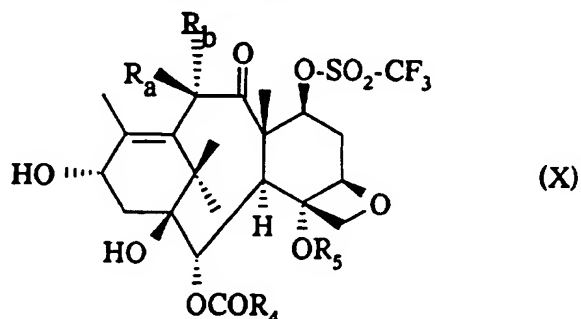
4) lorsque R_a représente un radical alcoxyacétoxy et R_6 et R_7 sont définis comme au point 1) ci-dessus, on effectue d'abord le remplacement du groupement protecteur R_7 par un atome d'hydrogène en opérant dans les conditions acides décrites au point 1)
30 ci-dessus, puis remplace éventuellement R_a par un radical hydroxy par traitement en milieu alcalin ou par action d'un halogénure de zinc dans des conditions qui ne touchent pas au reste de la molécule. Généralement, le traitement alcalin est effectué par action de l'ammoniac en milieu hydro-alcoolique ou de l'hydrate d'hydrazine en milieu alcoolique à une température voisine de 20°C. Généralement, le traitement

par un halogénure de zinc, de préférence l'iodure de zinc, est effectué dans le méthanol à une température voisine de 20°C.

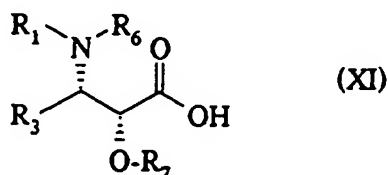
5 5) lorsque R_a représente un radical alcoxyacétoxy et R_6 et R_7 sont définis comme au point 3-a) ci-dessus, on effectue le remplacement du radical R_a par un radical hydroxy par traitement en milieu alcalin ou par traitement par un halogénure de zinc dans les conditions décrites au point 4) ci-dessus, puis traite le produit de formule générale (V) obtenu dans les conditions de déprotection et d'acylation décrites au point 3-a) ci-dessus.

6) lorsque R_a représente un radical alcoxyacétoxy et R_6 et R_7 sont définis comme au point 3-b) ci-dessus, on effectue le remplacement du radical R_a par un radical hydroxy par traitement en milieu alcalin ou par traitement par un halogénure de zinc dans les conditions décrites au point 4) ci-dessus, puis traite le produit obtenu dans les conditions décrites au point 3-b) ci-dessus.

15 Le produit de formule générale (III) dans laquelle Z_1 représente un radical de formule générale (II) ou un radical de formule générale (IV) peut être obtenu par estérification d'un produit de formule générale :

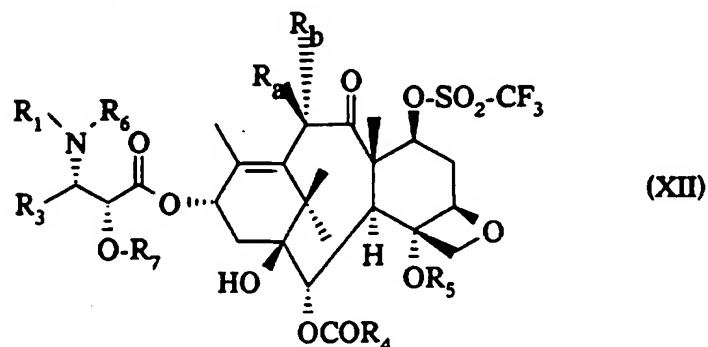


20 dans laquelle R₄, R₅ sont définis comme précédemment, et R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy, alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé, et R_b représente un atome d'hydrogène, au moyen d'un acide de formule générale :



dans laquelle R₁ et R₃ sont définis comme précédemment, ou bien R₆ représente un atome d'hydrogène et R₇ représente un groupement protecteur de la fonction

hydroxy, et ou bien R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un ester de formule générale :



- dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 sont définis comme précédemment, suivi, si nécessaire, du remplacement des groupements protecteurs représentés par R_7 et/ou R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène et éventuellement R_a , lorsqu'il représente un radical acyloxy, alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé, par un radical hydroxy dans les conditions décrites précédemment pour le remplacement des groupements protecteurs du produit de formule générale (V) dans laquelle Z_1 représente un radical de formule générale (IV).

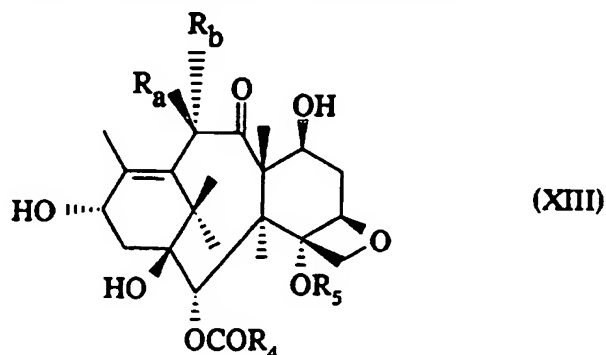
- L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (XI) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre -10 et 90°C .

- L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (XI) sous forme d'anhydride en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 90°C .

- L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (XI) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C .

Selon l'invention, les produits de formule générale (III) dans laquelle R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, R_a représente atome d'hydrogène ou un

radical alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy, et R_b représente un atome d'hydrogène, et Z_1 représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le N-phényl trifluorométhanesulfonimide sur un produit de formule générale :



5

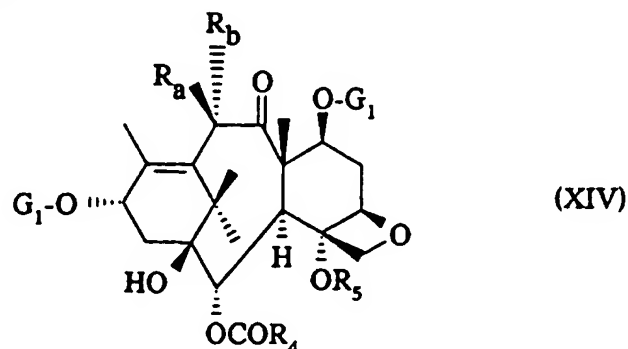
dans laquelle R_a , R_b , R_4 et R_5 sont définis comme précédemment.

Généralement, la réaction s'effectue dans un solvant organique inerte (hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés, hydrocarbures aromatiques) en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire aliphatique (triéthylamine) ou la pyridine à une température comprise entre -50 et $+20^\circ\text{C}$.

Les produits de formule générale (XIII) dans laquelle R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé, R_b représente un atome d'hydrogène, peuvent être obtenus par action de l'acide fluorhydrique ou de l'acide trifluoroacétique dans un solvant organique basique, tel que la pyridine éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou la triéthylamine éventuellement en association avec un solvant organique inerte tel que le chlorure de méthylène ou l'acétonitrile ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre 20 et 80°C sur un produit de

20

formule générale :

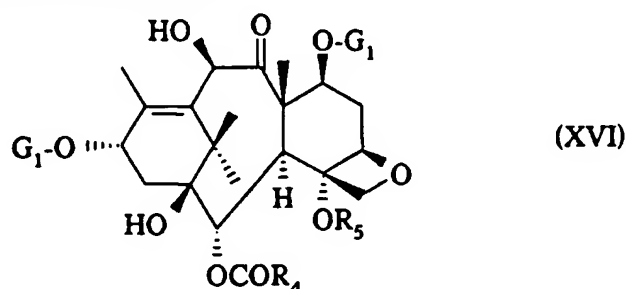


dans laquelle R₄ et R₅ sont définis comme précédemment, R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé, R_b représente un atome d'hydrogène, et les symboles G₁, qui sont identiques représentent un radical trialkoxysilyl.

5 Le produit de formule générale (XIV), dans laquelle R_a représente un radical alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé et R_b représente un atome d'hydrogène, peut être obtenu par action d'un produit de formule générale :



10 dans laquelle R représente un radical alcoyle, alcanoyle ou alcoxyacétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et Y représente un atome d'halogène sur un produit de formule générale :



dans laquelle R_4 , R_5 et G_1 sont définis comme précédemment.

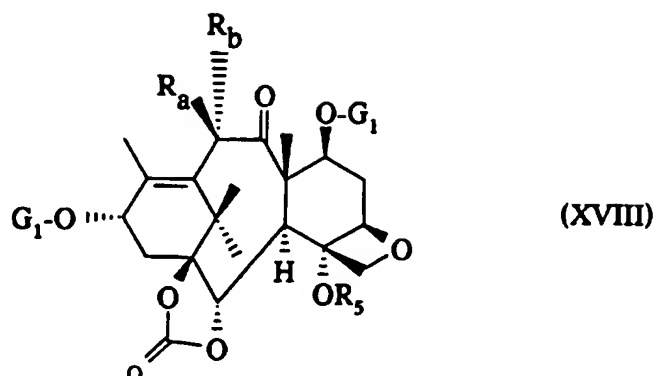
15 Lorsque R représente un radical alcanoylé ou alcoxyacétyle il est particulièrement avantageux d'opérer dans un solvant organique basique tel que la pyridine ou dans un solvant organique inerte tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la pyridine à une température voisine de 0°C.

20 Lorsque R représente un radical alcoyle, il est particulièrement avantageux de métalliser préalablement la fonction hydroxy en secondaire au moyen d'un hydrure alcalin (hydrure de sodium) ou d'un alcoyllure métallique (butyllithium).

Le produit de formule générale (XVI) et éventuellement le produit de formule générale (XIV) peuvent être obtenus par action d'un dérivé organométallique de formule générale :



dans laquelle R₄ est défini comme précédemment et M représente un atome métallique, de préférence un atome de lithium ou de magnésium, sur un produit de formule générale :

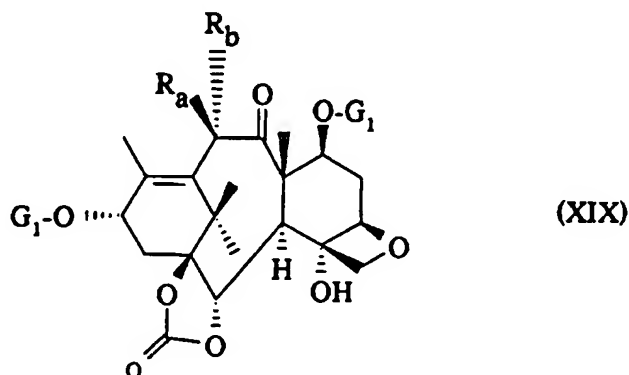


(XVIII)

dans laquelle R_a , R_b , R_5 et G_1 sont définis comme précédemment.

Généralement, la réaction est effectuée dans un solvant organique tel qu'un éther (tétrahydrofuranne) à une température inférieure à -50°C , de préférence voisine de -78°C .

Le produit de formule générale (XVIII) peut être obtenu par éthérification d'un produit de formule générale :



(XIX)

dans laquelle R_a , R_b et G_1 sont définis comme précédemment, au moyen d'un halogénure de formule générale :

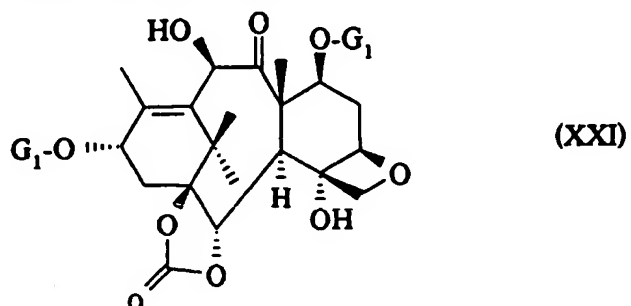


dans laquelle R_5 est défini comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène.

Il est particulièrement avantageux de métaller la fonction hydroxy tertiaire du produit de formule générale (XIX) par action d'un hydrure ou d'un amidure alcalin tel que l'hydrure de sodium ou le diisopropylamidure de lithium préalablement à l'action du produit de formule générale (XX).

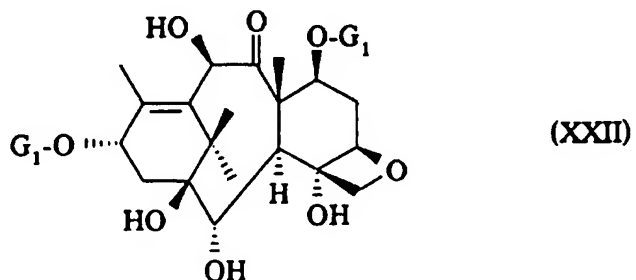
Généralement la réaction est effectuée dans un solvant organique polaire tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 0 et 50°C .

Le produit de formule générale (XIX) peut être obtenu par action d'un produit de formule générale (XV) sur un produit de formule générale :



dans laquelle G_1 est défini comme précédemment dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (XV) sur un produit de formule générale (XVI).

Le produit de formule générale (XXI) peut être préparé par action du phosgène ou d'un de ses dérivés tel que le triphosgène sur un produit de formule générale :

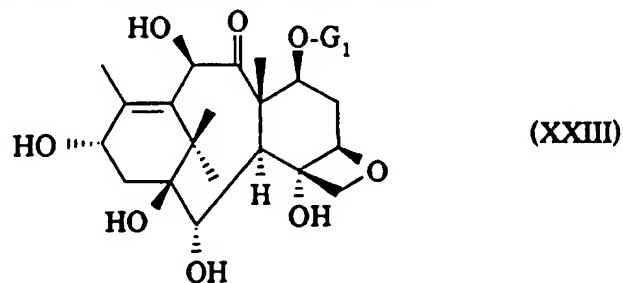


10

dans laquelle G_1 est défini comme précédemment en opérant dans un solvant organique basique tel que la pyridine à une température inférieure à -50°C , de préférence voisine de -78°C .

Le produit de formule générale (XXII) peut être préparé par action d'un halogénotrialkoxysilane sur un produit de formule générale :

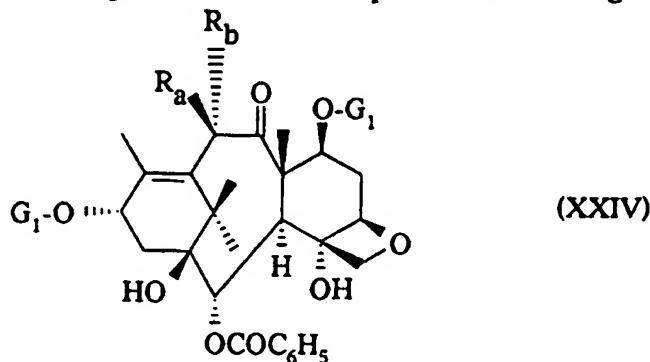
15



dans laquelle G_1 est défini comme précédemment en opérant dans un solvant organique basique.

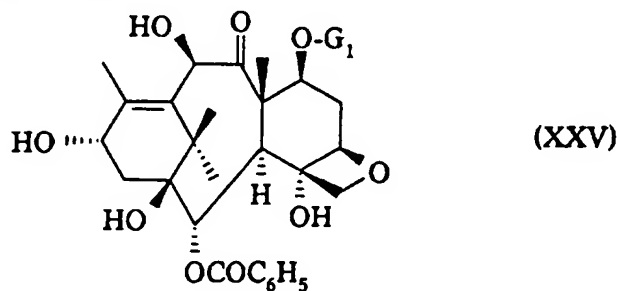
Le produit de formule générale (XXIII) peut être préparé dans les conditions décrites par D.G.I. Kingston et coll., Journal of Nat. Prod. , 56, 884 (1993).

Les produits de formule générale (XIV) dans laquelle R_4 représente un radical phényle, R_5 est défini comme précédemment, R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé et R_b représente un atome d'hydrogène peut être obtenus par action d'un produit de formule générale (XX) sur un produit de formule générale :



dans laquelle R_a , R_b sont définis comme ci-dessus et G_1 est défini comme précédemment, dans les conditions décrites ci-dessus pour l'action d'un produit de formule générale (XX) sur un produit de formule générale (XIX).

Les produits de formule générale (XXIV) dans laquelle R_a représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy identique à G_1 et R_b représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un halogénotrialkoysilane sur un produit de formule générale :

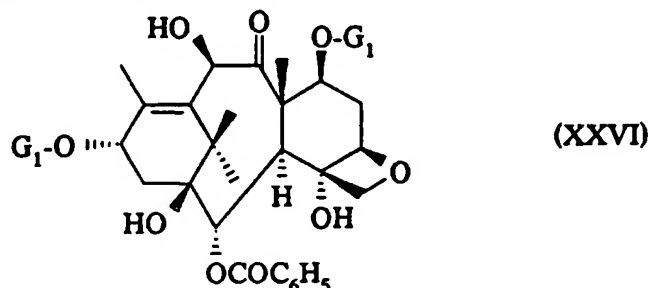


dans laquelle G_1 est défini comme précédemment.

La réaction est effectuée de préférence dans un solvant organique tel que le diméthylformamide en présence d'imidazole.

Les produits de formule générale (XXIV), dans laquelle R_a représente un radical alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy, R_b représente un atome d'hydrogène et G_1

est défini comme précédemment, peuvent être obtenus par action d'un produit de formule générale (XV) sur un produit de formule générale :



dans laquelle G_1 est défini comme précédemment, dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (XV) sur un produit de formule générale (XVI).

Les produits de formule générale (XXVI) peuvent être obtenus par action d'un halogénotrialkoxysilane sur un produit de formule générale (XXV) dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un halogénotrialkoxysilane sur un produit de formule générale (XXIII).

Les produits de formule générale (XXV) peuvent être obtenus dans les conditions décrites par D. G. I. Kingston et coll., Tetrahedron Letters, 35, 6839 (1992).

Les produits de formule générale (I) dans laquelle R_a et R_b représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par réduction électrolytique d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R_a représente un radical hydroxy ou un radical acyloxy ou alcoxyacétoxy ou dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 93/06093.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle R_a et R_b forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone peuvent être obtenus par oxydation d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R_a représente un radical hydroxy et R_b représente un atome d'hydrogène au moyen, par exemple, de chlorochromate de pyridinium, de dichromate de pyridinium, de bichromate de potassium, de bichromate d'ammonium ou de bioxyde de manganèse.

Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène *mdr 1* (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la doxorubicine (DOX) et qui surexprime *mdr 1*.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Une solution de 40 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) de benzyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α méthylène-7 β ,8 nor-19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α dans 450 μ l d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est maintenue sous agitation à une température voisine de 0°C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. Le produit brut obtenu est dissous dans 10 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séparée par décantation lavée par 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 59 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie préparative sur plaque de silice de 0,5 mm d'épaisseur en éluant avec un mélange cyclohexane-

acétate d'éthyle (60-40 en volumes). On obtient ainsi 12 mg de tert-butoxy-carbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzoyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α méthylène-7 β ,8 nor-19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α , sous forme d'une meringue blanche, dont les caractéristiques physiques sont

5 les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,20 (s, 6H : CH₃) ; 1,35 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; de 1,35 à 1,60 (mt, 1H : H en 7) ; 1,73 (s, 1H : OH en 1) ; 1,81 et 2,27 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 1,90 (s, 3H : CH₃) ; 2,07 et 2,26 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,35 et 2,87 (2 mts, 1H
10 chacun : CH₂ en 14) ; 3,24 (mt, 1H : OH en 2') ; 3,46 (s, 3H : OCH₃) ; 3,70 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 3,97 et 4,39 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,24 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,62 (mt, 1H : H en 2') ; 4,90 (d large, J = 4, 1H : H en 5) ; 4,98 (s, 1H : H en 10) ; 5,36 (mt, 1H : H en 3') ; 5,48 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,69 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,24 (mt, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ;
15 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,57 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) de benzoyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α méthylène-7 β ,8 nor-19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la
20 manière suivante :

A une solution de 112 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) de benzoyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 1 cm³ d'acétonitrile et 0,1 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute
25 successivement 100 mg de tamis moléculaire 4Å en poudre et 100 mg d'azoture de sodium. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à une température voisine de 75°C pendant 3 heures puis, à une température voisine de 20°C, additionné de 50 cm³ de dichlorométhane et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séparée par décantation, lavée par 2 fois 40 cm³ d'une
30 solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 77 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie préparative sur plaque de silice de 2 mm d'épaisseur en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). On obtient ainsi 45 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2
35 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) de benzoyloxy-2 α dihydroxy-

1 β ,10 β époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α méthylène-7 β ,8 nor-19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α , sous forme d'une meringue blanche, dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; à une température de 330°K ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
- 1,10 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,20 (s, 3H : CH₃) ;
 - 1,22 (s, 3H : CH₃) ; 1,29 (mt, 1H : H en 7) ; 1,68 (s, 3H : CH₃) ; 1,78 et de 2,25 à 2,35 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 1,99 et 2,24 (respectivement dt et d large, J = 17 et 4 et J = 17, 1H chacun : CH₂ en 6) ; de 2,25 à 2,35 et 2,56 (respectivement mt et dd (J = 15 et 7), 1H chacun : CH₂ en 14) ; 3,06 (s, 3H : OCH₃) ; 3,67 (d, J = 7,
 - 1H : H en 3) ; 3,80 (s, 3H : ArOCH₃) ; 3,96 et 4,26 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,17 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,66 (d, J = 5, 1H : H en 2') ; 4,78 (d large, J = 4, 1H : H en 5) ; 4,92 (s large, 1H : H en 10) ; 5,48 (mt, 1H : H en 3') ; 5,66 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,05 (mt, 1H : H en 13) ; 6,38 (s, 1H : H en 5') ; 6,91 (d, J = 8,5, 2H : H aromatiques en ortho du OCH₃) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 7H : H aromatiques en 3' et
 - OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,41 (d, J = 8,5, 2H : H aromatiques en méta du OCH₃) ; 7,58 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 7,96 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

- Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) de benzoyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 100 mg de benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β trihydroxy-1 β ,10 β ,13 α taxène-11 dans 4 cm³ d'acétate d'éthyle anhydre, on ajoute successivement 70 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(2R,4S,5R), 50 mg de dicyclohexylcarbodiimide et 6 mg de diméthylamino-4 pyridine à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures 30 minutes, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C. On ajoute 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est séparée par décantation, lavée par 2 fois 20 cm³ d'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C, on obtient 200 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 15 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20 en
- volumes) en recueillant des fractions de 8 cm³. Les fractions ne contenant que le

produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 112 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) de benzoyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11
5 yle-13 α , sous forme d'une meringue blanche, dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; CDCl₃, à une température de 333°K, δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,13 (s, 3H : CH₃) ; 1,18 (s, 3H : CH₃) ; 1,77 (s, 3H : CH₃) ; 1,87 (s, 3H : CH₃) ; 2,33 et 2,76 (2 dd, J =
10 15 et 11 Hz et J = 15 et 7, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,36 et 2,68 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 3,19 (s, 3H : OCH₃) ; 3,44 (d, J = 6, 1H : H en 3) ; 3,83 (s, 3H : ArOCH₃) ; 3,95 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,19 et 4,34 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,66 (d, J = 5,5, 1H : H en 2') ; de 4,85 à 4,95 (mt, 2H : H en 7 et H en 5) ; 5,32 (s large, 1H : H en 10) ; 5,49 (d, J = 5,5, 1H : H en 3') ; 5,60 (d, J = 6, 1H : H en
15 2) ; 5,95 (mt, 1H : H en 13) ; 6,38 (s, 1H : H en 5') ; 6,94 (d, J = 8,5, 2H : H aromatiques en ortho du OCH₃) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 7H : H aromatiques en 3' et OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,40 (d, J = 8,5, 2H : H aromatiques en méta du OCH₃) ; 7,60 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 7,97 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

20 Le benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β trihydroxy-1 β ,10 β ,13 α taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 51,6 mg de benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α oxo-9 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,13 α taxène-11 dans 0,5 cm³ de dichlorométhane et 24 μ l de pyridine, on ajoute 25 μ l d'anhydride triflique à une température voisine de
25 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 minutes à une température voisine de 0°C puis on ajoute 15 cm³ de dichlorométhane et 3 cm³ d'eau. La phase organique est séparée par décantation, lavée par 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C, on obtient 72 mg d'un
30 produit que l'on purifie par chromatographie sur plaque de silice d'épaisseur de 2 mm en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). On obtient ainsi 8 mg de benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α trihydroxy-1 β ,10 β ,13 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11, sous forme d'une meringue blanche, dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; CDCl_3 ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,06 (s, 3H : CH_3) ; 1,10 (s, 3H : CH_3) ; 1,86 (s, 3H : CH_3) ; 2,13 (s, 3H : CH_3) ; 2,41 et 2,74 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,47 et 2,59 (2 dd, J = 16 et 10 et J = 16 et 4, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 2,96 (d large, J = 10, 1H : OH en 13) ; 3,66 (s, 3H : OCH_3) ; 3,79 (d, J = 6, 1H : H en 3) ; 3,95 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,30 et 4,49 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,57 (mt, 1H : H en 13) ; 4,98 (dd, J = 12 et 6, 1H : H en 7) ; 5,04 (dd, J = 10 et 3, 1H : H en 5) ; 5,42 (s large, 1H : H en 10) ; 5,61 (d, J = 6, 1H : H en 2) ; 7,59 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta-) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,00 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

Le benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α oxo-9 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,13 α taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 338 mg de benzoyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β ditriéthylsilyloxy-7 β ,13 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α oxo-9 taxène-11 dans 5 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 7,5 cm³ de complexe triéthylamine-acide fluorhydrique. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 50 cm³ de dichlorométhane et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séparée par décantation, lavée par 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C, on obtient 420 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 60 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 184 mg de benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α oxo-9 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,13 α taxène-11, sous forme d'une meringue blanche, dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; CDCl_3 ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,05 (s, 3H : CH_3) ; 1,10 (s, 3H : CH_3) ; 1,72 (s, 3H : CH_3) ; 1,99 et 2,40 à 2,55 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,09 (s, 3H : CH_3) ; 2,48 et 2,69 (2 dd, J = 16 et 10 et J = 16 et 4, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 3,15 (d large, J = 11, 1H : OH en 13) ; 3,65 (s, 3H : OCH_3) ; 3,74 (d, J = 6, 1H : H en 3) ; 3,78 (dd, J = 12 et 6, 1H : H en 7) ; 4,13 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,31 et 4,45 (2 d, J = 9,5, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,54 (mt, 1H : H en 13) ; 5,00 (dd, J = 10 et 3, 1H : H en 5) ; 5,27 (s large, 1H : H en 10) ; 5,61 (d, J = 6, 1H : H en 2) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ;

7,62 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le benzoyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β ditriéthylsilyloxy-7 β ,13 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α oxo-9 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante:

- 5 A une solution de 940 mg de carbonate-1 β ,2 α ditriéthylsilyloxy-7 β ,13 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α méthoxyacétoxy-10 β oxo-9 taxène-11 dans 45 cm³ de tétrahydrofurane anhydride, on ajoute 2,22 cm³ d'une solution 1M de phényllithium dans le tétrahydrofurane à une température voisine de -78°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures 30 minutes à une température voisine de -78°C puis on
- 10 ajoute 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. A une température voisine de 20°C, on ajoute 50 cm³ d'eau et 100 cm³ de d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée par décantation, lavée par 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C, on obtient
- 15 1,2 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 100 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (15-85 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 734 mg de benzoyloxy-
- 20 2 α dihydroxy-1 β ,10 β ditriéthylsilyloxy-7 β ,13 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α oxo-9 taxène-11, sous forme d'une meringue blanche, dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. proton (400 MHz ; CDCl₃, δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,55 (mt, 6 H : CH₂ éthyle) ; 0,70 (q, J = 7,5, 6 H : CH₂ éthyle) ; 0,93 (t, J = 7,5, 9H : CH₃ éthyle) ; 1,05 (t, J = 7,5, 9H : CH₃ éthyle) ; 1,09 (s, 3H : CH₃) ; 1,14 (s, 3H : CH₃) ; 1,55 (s, 1H : OH en 1) ; 1,71 (s, 3H : CH₃) ; 2,02 et 2,33 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,07 (s, 3H : CH₃) ; 2,12 et 2,74 (2 dd, J = 15 et 9 Hz et J = 15 et 7,5, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 3,43 (s, 3H : OCH₃) ; 3,47 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 3,85 (dd, J = 11 et 6, 1H : H 7) ; 4,17 et 4,29 (2 d, J = 8,5, 1H chacun : CH₂ 20) ; 4,27
- 30 (d, J = 2, 1H : OH en 10) ; 4,95 (mt, 1H : H en 13) ; 5,00 (dd, J = 10 et 3, 1H : H en 5) ; 5,14 (d, J = 2, 1H : H en 10) ; 5,59 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 7,45 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,57 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,07 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

- 35 Le carbonate-1 β ,2 α ditriéthylsilyloxy-7 β ,13 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α méthoxyacétoxy-10 β oxo-9 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 510 mg de carbonate-1 β ,2 α ditriéthylsilyloxy-7 β ,13 α époxy-5 β ,20 hydroxy-4 α méthoxyacétoxy-10 β oxo-9 taxène-11 dans 6 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 0,3 g de tamis moléculaire 4A, 12 cm³ de iodure de méthyle et 90 mg d'hydruure de sodium, à une température voisine de 20°C et sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 3 heures. On ajoute 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et 30 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est séparée par décantation, lavée par 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C, on obtient 715 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (25-75 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 494 mg de carbonate-1 β ,2 α ditriéthylsilyloxy-7 β ,13 α époxy-5 β ,20 méthoxy-4 α méthoxyacétoxy-10 β oxo-9 taxène-11, sous forme d'une meringue blanche, dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,60 (q, J = 7,5, 6 H : CH₂ éthyle) ; 0,68 (q, J = 7,5, 6 H : CH₂ éthyle) ; 0,92 (t, J = 7,5, 9H : CH₃ éthyle) ; 1,03 (t, J = 7,5, 9H : CH₃ éthyle) ; 1,19 (s, 3H : CH₃) ; 1,23 (s, 3H : CH₃) ; 1,44 (s, 1H : OH en 1) ; 1,71 (s, 3H : CH₃) ; 1,99 et 2,47 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,15 (s, 3H : CH₃) ; 2,32 et 2,93 (2 dd, J = 15 et 9 et J = 15 et 6,5, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,89 (d, J = 5, 1H : H en 3) ; 3,45 et 3,51 (2 s, 3H chacun : OCH₃) ; 4,10 (dd, J = 10,5 et 7, 1H : H en 7) ; 4,17 (AB limite, J = 16, 2H : OCOCH₂O) ; 4,41 (d, J = 5, 1H : H en 2) ; 4,43 et 4,79 (2 d, J = 10, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,93 (mt, 1H : H en 13) ; 5,10 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 6,51 (s, 1H : H en 10).

EXEMPLE 2

A une solution de 18 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzoxyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 β taxène-11 yle-13 α dans 233 μ l d'acétonitrile et 23 μ l de tétrahydrofurane, on ajoute successivement 15 mg de tamis moléculaire 4Å en poudre et 27 mg de chlorure de sodium. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à une température voisine de 75°C pendant 3 heures puis, à une température voisine de 20°C, additionné de 15 cm³ de dichlorométhane et 15 cm³ d'une solution

aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 22 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie préparative sur plaque de silice de 0,25 mm d'épaisseur en éluant avec un mélange

5 dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes). On obtient ainsi 10 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α méthylène-7 β ,8 nor-19 oxo-9 taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont

10 les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 Mhz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,21 (s, 3H : CH₃) ; 1,28 (s, 3H : CH₃) ; 1,37 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,35 (mt, 1H : H 7) ; 1,47 (t, J = 7, 3H : CH₃ de C₂H₅ en 4) ; 1,72 (s, 1H : OH en 1) ; 1,84 et 2,32 (respectivement t et dd, J = 6 et J = 10 et 6, 1H chacun : CH₂ en 19) ; 1,89 (s, 15 3H : CH₃) ; 2,03 et 2,22 (respectivement dt et d large, J = 16 et 4 et J = 16, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,20 et 2,90 (respectivement dd et dd large, J = 16 et 9, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 3,22 (mf, 1H : OH en 2') ; 3,47 et 3,68 (2 mts, 1H chacun : CH₂ de C₂H₅ en 4) ; 3,65 (d, J = 7, 1H : H en 3) ; 4,02 et 4,39 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,26 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,61 (mt, 1H : H en 2') ; 4,87 (mt, 1H : H en 20 5) ; 4,95 (s large, 1H : H en 10) ; 5,33 (d large, J = 10, 1H : H en 3') ; 5,42 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,67 (d, J = 7, 1H : H en 2) ; 6,28 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,11 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

25 Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 66 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(2R,4S,5R) de benzyloxy-2 α dihydroxy-

30 1 β ,10 β époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α dans 1,5 ml d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est maintenue sous agitation à une température voisine de 0°C pendant 19 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient 82 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie préparative sur plaque de silice de

35 0,25 mm d'épaisseur en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en

volumes). On obtient ainsi 20 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de R.M.N. du proton (600 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz): 1,13 (s, 3H : CH₃) ; 1,25 (s, 3H : CH₃) ; 1,40 (s, 9H : C(CH₃)₃) ; 1,47 (t, J = 7, 3H : CH₃ de C₂H₅ en 4) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ; 1,90 et 2,25 (respectivement mt et dd, J = 16 et 9, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 1,92 (s, 3H : CH₃) ; 1,94 (s, 3H : CH₃) ; 2,40 et 2,70 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 3,18 (s large, 1H : OH en 2') ; 3,43 (d, J = 6,5, 1H : H en 3) ; 3,75 et 3,82 (2 mts, 1H chacun : CH₂ de C₂H₅ en 4) ; 4,05 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,28 et 4,46 (2 d, J = 9, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,63 (mt, 1H : H en 2') ; 4,92 (dd, J = 11 et 7, 1H : H en 7) ; 5,03 (dd, J = 10 et 2, 1H : H en 5) ; 5,32 (mt, 1H : H en 3') ; 5,33 (s large, 1H : H en 10) ; 5,45 (d, J = 10, 1H : CONH) ; 5,65 (d, J = 6,5, 1H : H en 2) ; 6,20 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; de 7,30 à 15 7,55 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,49 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅, H en méta) ; 7,61 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅, H en para) ; 8,02 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅, H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de benzyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonate-7 β taxène-11 yle-13 α peut être préparé de la 20 manière suivante :

A une solution de 90 mg de benzyloxy-2 α époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β trihydroxy-1 β ,10 β ,13 α taxène-11 dans 4 cm³ d'acétate d'éthyle anhydre, on ajoute successivement 60 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5- 25 (2R,4S,5R), 42 mg de dicyclohexylcarbodiimide et 5 mg de 4-diméthylaminopyridine à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 6 heures, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C. On ajoute 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 20 cm³ d'eau puis séchée sur sulfate 30 de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 140 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 30 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes) en recueillant des fractions de 8 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et 35 concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 110 mg de

tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de benzoyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,10 β époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 yle-13 α sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,10 (s, 15H : C(CH₃)₃ - CH₃ et CH₃ de C₂H₅ en 4) ; 1,19 (s, 3H : CH₃) ; 1,51 (s, 1H : OH en 1) ; 1,64 (s, 3H : CH₃) ; 1,85 (s, 3H : CH₃) ; de 2,25 à 2,40 et 2,66 (2 mts; 1H chacun : CH₂ en 6) ; de 2,25 à 2,40 et 2,88 (respectivement mt et dd, J = 16 et 8, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 3,35 (d, J = 6,5, 1H : H en 3) ; 3,52 et 3,62 (2
10 mts, 1H chacun : CH₂ de C₂H₅ en 4) ; 3,84 (s, 3H : ArOCH₃) ; 4,01 (d, J = 1, 1H : OH en 10) ; 4,20 et 4,34 (2d, J = 9, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,64 (d, J = 4, 1H : H en 2') ; 4,85 (dd, J = 11,5 et 6,5, 1H : H en 7) ; 4,92 (d large, J = 10,5, 1H : H en 5) ; 5,26 (d, J = 1, 1H : H en 10) ; 5,55 (mf étalé, 1H : H en 3') ; 5,59 (d, J = 6,5, 1H : H en 2) ; 5,91 (mt, 1H : H en 13) ; 6,40 (mf étalé, 1H : H en 5') ; 6,94 (d, J = 8,5, 2H : H en
15 ortho du OCH₃) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 9H : H aromatiques en 3', H en méta du OCH₃ et OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 7,95 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

- 20 Le benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β trihydroxy-1 β ,10 β ,13 α taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 260 mg de benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,13 α taxène-11 dans 10 cm³ de dichlorométhane et 145 μ l de pyridine, on ajoute 200 μ l d'anhydride triflique à une température voisine de 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 45 minutes à une température voisine de 0°C
25 puis on ajoute 15 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogéné-carbonate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient 308 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 60 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une
30 colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (40-60 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 90 mg de benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α trihydroxy-1 β ,10 β ,13 α oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 β taxène-11 sous forme
35 d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (300 MHz ; CDCl_3 ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,07 (s, 3H : CH_3) ; 1,12 (s, 3H : CH_3) ; 1,47 (t, J = 7, 3H : CH_3 de C_2H_5 en 4) ; 1,87 (s, 3H : CH_3) ; 2,05 (s, 1H : OH en 1) ; 2,15 (s, 3H : CH_3) ; 2,38 et 2,75 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,49 et 2,65 (2 dd, respectivement J = 16 et 9 et J = 16 et 3,5, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 2,89 (d, J = 10, 1H : OH en 13) ; 3,72 (d, J = 6,5, 1H : H en 3) ; de 3,80 à 3,95 (mt, 2H : CH_2 de C_2H_5 en 4) ; 3,97 (d, J = 1, 1H : OH en 10) ; 4,30 et 4,48 (2d, J = 9, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,57 (t large, J = 10, 1H : H en 13) ; de 4,95 à 5,15 (mt, 2H : H 5 et H en 7) ; 5,42 (d, J = 1, 1H : H en 10) ; 5,63 (d, J = 6,5, 1H : H en 2) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,00 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

Le benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,13 α taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 524 mg de benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α hydroxy-1 β oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7 β ,10 β ,13 α taxène-11 dans 8 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 10 cm³ de complexe triéthylamine-acide fluorhydrique. Le mélange réactionnel est agité pendant 7 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 100 cm³ de dichlorométhane et 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 260 mg de benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 tétrahydroxy-1 β ,7 β ,10 β ,13 α taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; CDCl_3 ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,06 (s, 3H : CH_3) ; 1,12 (s, 3H : CH_3) ; 1,46 (t, J = 7, 3H : CH_3 de C_2H_5 en 4) ; 1,72 (s, 3H : CH_3) ; 1,99 et 2,50 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,04 (s, 1H : OH en 1) ; 2,10 (s, 3H : CH_3) ; de 2,45 à 2,55 (mt, 1H : OH en 7) ; 2,50 et 2,65 (respectivement mt et dd, J = 16 et 3,5, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 3,06 (d, J = 11, 1H : OH en 13) ; 3,70 (d, J = 6,5, 1H : H en 3) ; 3,84 (mt, 1H : H en 7) ; 3,89 et 3,96 (2 mts, 1H chacun : CH_2 de C_2H_5 en 4) ; 4,15 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,31 et 4,44 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH_2 en 20) ; 4,54 (t large, J = 10, 1H : H en 13) ; 4,93 (dd, J = 10 et 3,5, 1H : H en 5) ; 5,28 (s, 1H : H en 10) ; 5,63 (d, J = 6,5, 1H : H en 2) ; 7,48 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,61 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,02 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

Le benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α hydroxy-1 β oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7 β ,10 β ,13 α taxène-11 peut être préparé selon l'une des méthodes suivantes :

- 1) A une solution de 253 mg de carbonate-1 β ,2 α époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7 β ,10 β ,13 α taxène-11 dans 13 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 320 μ l d'une solution 1M de phényllithium dans le tétrahydrofurane à une température voisine de -78°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure 30 minutes à une température voisine de -78°C puis on ajoute 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. A une température voisine de 20°C, on ajoute 10 cm³ d'eau et 50 cm³ de d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 500 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (15-85 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 260 mg de benzoxyloxy-2 α époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α hydroxy-1 β oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7 β ,10 β ,13 α taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : de 0,55 à 0,75 (mt, 18H : CH₂ de C₂H₅) ; de 0,90 à 1,10 (mt, 27H : CH₃ de C₂H₅) ; 1,15 (s, 3H : CH₃) ; 1,22 (s, 3H : CH₃) ; 1,38 (t, J = 7, 3H : CH₃ de C₂H₅ en 4) ; 1,50 (s, 1H : OH en 1) ; 1,65 (s, 3H : CH₃) ; 2,00 et 2,39 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,02 (s, 3H : CH₃) ; 2,05 et 2,85 (2 dd, respectivement J = 16 et 9 et J = 16 et 8,5, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 3,43 (d, J = 6,5, 1H : H 3) ; 3,44 et 3,90 (2 mts, 1H chacun : CH₂ de C₂H₅ en 4) ; 3,91 (mt, 1H : H en 7) ; 4,20 et 4,30 (2d, J = 9, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,93 (dd, J = 10 et 3,5, 1H : H en 5) ; 4,97 (t large, J = 9, 1H : H en 13) ; 5,17 (s, 1H : H en 10) ; 5,60 (d, J = 6,5, 1H : H 2) ; 7,45 (t, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en méta) ; 7,57 (t, J = 7,5, 1H : OCOC₆H₅ H en para) ; 8,06 (d, J = 7,5, 2H : OCOC₆H₅ H en ortho).

Le carbonate-1 β ,2 α époxy-5 β ,20 éthoxy-4 α oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7 β ,10 β ,13 α taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 353 mg de carbonate-1 β ,2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-4 α oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7 β ,10 β ,13 α taxène-11 dans 2,1 cm³ de diméthylformamide, on

- ajoute 0,3 g de tamis moléculaire 4Å, 4,2 cm³ de iodure d'éthyle et 68 mg d'hydrure de sodium à 80 %, à une température voisine de 20°C et sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 1 heure. On ajoute 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et 30 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 500 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 25 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (10-90 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 253 mg de carbonate-1β,2α époxy-5β,20 éthoxy-4α oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7β,10β,13α taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :
- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz, ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : de 0,55 à 0,75 (mt, 18H : CH₂ de C₂H₅) ; de 0,90 à 1,10 (mt, 27H : CH₃ de C₂H₅) ; 1,17 (s, 3H : CH₃) ; 1,25 (s, 3H : CH₃) ; 1,25 (t, J = 7, 3H : CH₃ de C₂H₅ en 4) ; 1,68 (s, 3H : CH₃) ; 1,98 et 2,47 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 1,98 (s, 3H : CH₃) ; 2,26 et 3,07 (2 dd, respectivement J = 16 et 9 et J = 16 et 7, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 2,87 (d, J = 5 Hz, 1H : H en 3) ; 3,71 et 3,82 (2 mts, 1H chacun : CH₂ de C₂H₅ en 4) ; 4,05 (dd, J = 10 et 7, 1H : H en 7) ; 4,39 (d, J = 5, 1H : H en 2) ; 4,45 et 4,77 (2d, J = 9, 1H chacun : CH₂ en 20) ; 4,97 (mt, 1H : H en 13) ; 5,03 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,15 (s, 1H : H en 10).

- Le carbonate-1β,2α époxy-5β,20 hydroxy-4α oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7β,10β,13α taxène-11 peut être préparé de la manière suivante:

- A une solution de 98 mg de bis(triéthylsilyloxy)-7β,13α carbonate-1β,2α dihydroxy-4α,10β époxy-5β,20 oxo-9 taxène-11 dans 1 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 51 mg d'imidazole et 50 µL de chlorure de triéthylsilane à une température voisine de 20°C et sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 72 heures. On ajoute 10 cm³ d'eau et 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 190 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince de 2 mm d'épaisseur en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25 en

volumes). On obtient ainsi 58 mg de carbonate-1 β ,2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-4 α oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7 β ,10 β ,13 α taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : de 0,50 à 0,70 et 0,74 (2 mts, respectivement 12H et 6H : CH₂ de C₂H₅) ;
- 5 de 0,90 à 1,10 (mt, 27H : CH₃ de C₂H₅) ; 1,14 (s, 3H : CH₃) ; 1,19 (s, 3H : CH₃) ; 1,63 (s, 3H : CH₃) ; 1,98 et 2,50 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 1,98 (s, 3H : CH₃) ; 2,55 et 2,67 (2 dd, respectivement J = 16 et 9 et J = 16 et 3,5 , 1H chacun : CH₂ en 14) ;
- 10 3,00 (s, 1H : OH en 4) ; 3,11 (d, J = 5, 1H : H en 3) ; 4,14 (dd, J = 10 et 7, 1H : H en 7) ; 4,33 (d, J = 5, 1H : H en 2) ; 4,54 (AB limite, J = 9, 2H : CH₂ en 20) ; 4,73 (d large, J = 9, 1H : H en 13) ; 4,77 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ; 5,23 (s, 1H : H en 10).

Le bis(triéthylsilyloxy)-7 β ,13 α carbonate-1 β ,2 α dihydroxy-4 α ,10 β époxy-5 β ,20 oxo-9 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 108 mg de bis(triéthylsilyloxy)-7 β ,13 α carbonate-1 β ,2 α
- 15 époxy-5 β ,20 hydroxy-4 α méthoxyacétoxy-10 β oxo-9 taxène-11 dans 3,5 cm³ de méthanol, on ajoute 0,3 g de tamis moléculaire 4Å et 470 mg de iodure de zinc, à une température voisine de 20°C et sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 72 heures. On ajoute 10 cm³ d'eau et 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 10 cm³
- 20 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 90 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince de 2 mm d'épaisseur en éluant avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25 en volumes). On obtient ainsi 56 mg de bis(triéthylsilyloxy)-7 β ,13 α
- 25 carbonate-1 β ,2 α dihydroxy-4 α ,10 β époxy-5 β ,20 oxo-9 taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (400 MHz ; CDCl₃ ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,54 et 0,74 (2 mts, 6H chacun : CH₂ de C₂H₅) ; 0,91 et 1,03 (2 t, J = 7,5
- Hz, 9H chacun : CH₃ de C₂H₅) ; 1,12 (s, 3H : CH₃) ; 1,20 (s, 3H : CH₃) ; 1,72 (s, 3H :
- 30 CH₃) ; 1,98 et 2,46 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 6) ; 2,04 (s, 3H : CH₃) ; 2,55 et 2,67 (2 dd, respectivement J = 16 et 9 et J = 16 et 3,5, 1H chacun : CH₂ en 14) ; 3,00 (s, 1H : OH en 4) ; 3,14 (d, J = 5, 1H : H en 3) ; 4,07 (dd, J = 10 et 7, 1H : H en 7) ; 4,19 (d, J = 2, 1H : OH en 10) ; 4,33 (d, J = 5, 1H : H en 2) ; 4,54 (AB limite, J = 10, 2H : CH₂ en 20) ; 4,76 (d large, J = 9, 1H : H en 13) ; 4,82 (d large, J = 10, 1H : H en 5) ;
- 35 5,18 (d, J = 2, 1H : H en 10).

2) A une solution de 200 mg de benzoyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,4 α époxy-5 β ,20 oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7 β ,10 β ,13 α taxène-11 dans 6 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 0,3 g de tamis moléculaire 4Å, 1 cm³ d'iodure d'éthyle et 34 mg d'hydruure de sodium à 50 %, à une température voisine de 20°C et sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 1 heure. On ajoute 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et 30 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 320 mg que l'on purifie par chromatographie sur 100 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (10-90 en volume) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 38 mg de benzoyloxy-2 α éthoxy-4 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 β oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7 β ,10 β ,13 α taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont identiques au produit obtenu précédemment.

Le benzoyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,4 α époxy-5 β ,20 oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7 β ,10 β ,13 α taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 4,2 g de benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 oxo-9 tétrahydroxy-1 β ,4 α ,10 β ,13 α triéthylsilyloxy-7 β taxène-11, préparé selon D.G. Kingston et al. Tetrahedron Letters.35, 6839 (1994), dans 50 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 4,6 g d'imidazole et 2,35 g de chlorure de triéthylsilane à une température voisine de 20°C et sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 72 heures. On ajoute 30 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 30 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 12 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 100 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (10-90 en volume) en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,6 g de benzoyloxy-2 α dihydroxy-1 β ,4 α époxy-5 β ,20 oxo-9 tris(triéthylsilyloxy)-7 β ,10 β ,13 α taxène-11

sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. du proton (300 MHz ; CDCl_3 ; δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,57 et de 0,60 à 0,85 (2 mts, respectivement 6H et 12H : CH_2 de C_2H_4) ;
- 5 de 0,90 à 1,10 (mt, 30H : CH_3 de C_2H_5 et CH_3) ; 1,21 (s, 3H : CH_3) ; 1,53 (s, 3H : CH_3) ; 1,63 (s, 1H : OH en 1) ; 1,96 (s, 3H : CH_3) ; 1,97 et 2,45 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 6) ; 2,32 et 2,60 (2 dd, respectivement J = 16 et 9 et J = 16 et 2,5, 1H chacun : CH_2 en 14) ; 3,61 (d, J = 6, 1H : H en 3) ; 3,80 (s large, 1H : OH en 4) ; 4,05 (dd, J =
- 10 11,5 et 6, 1H : H en 7) ; 4,23 et 4,27 (AB limite, J = 9, 2H : CH_2 en 20) ; 4,64 (d large, J = 9, 1H : H en 13) ; 4,71 (dd, J = 10 et 4, 1H : H en 5) ; 5,25 (s, 1H : H en 10) ; 5,54 (d, J = 6, 1H : H en 2) ; 7,42 (t, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en méta) ; 7,55 (t, J = 7,5, 1H : OCOC_6H_5 H en para) ; 8,11 (d, J = 7,5, 2H : OCOC_6H_5 H en ortho).

Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de la

15 prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou

20 organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des

25 testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon

30 l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la

35 voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations

intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité
5 suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de
10 solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

15 Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une
20 solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérélisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

25 Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont
30 préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des
35 modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de

manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons (α , β ou δ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la
5 mechloretamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la
10 mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de
15 coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de
20 méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogène comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse
25 thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.
30 Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour,
35 de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est

aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

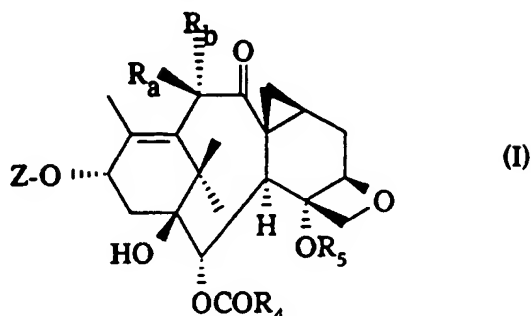
Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

EXEMPLE

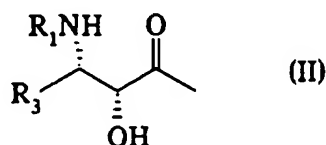
On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm³ d'Emulphor EL 620 et 1 cm³ d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm³ de sérum physiologique.

La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

REVENDICATIONS**1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :**

dans laquelle :

- 5 R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et R_b représente un atome d'hydrogène ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone,
- 10 Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

- R_1 représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thényle ou furoyle, ou un radical R_2 -O-CO- dans lequel R_2 représente :
- 15 - un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino,
- 25 pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4

atomes de carbone ou par un radical phényl alcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,

- ou un radical hétérocyclique saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R_3 représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou α - ou β -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant entendu que, dans les substituants des radicaux phényle, α - ou β -naphtyle et hétérocycliques aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α - ou β -naphtyles, et

R_4 représente

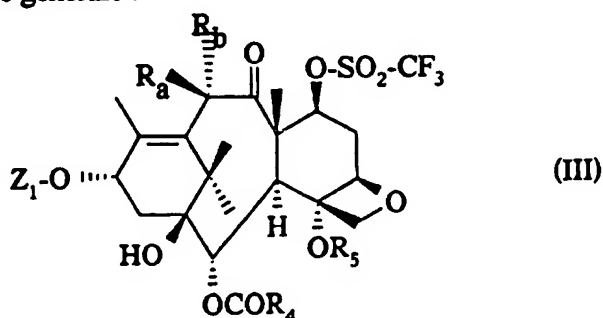
- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro, azido, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,
- ou un radical hétérocyclyle saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et
- R₅ représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano,

carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles
5 contenant 1 à 4 atomes de carbone.

2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels R_a représente un radical hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et R_b représente un atome d'hydrogène, Z représente un atome d'hydrogène
10 ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical $R_2-O-CO-$ dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou
15 différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R_4 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles,
20 alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino, azido, trifluorométhyle et trifluorométhoxy, ou un radical thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3 et R_5 représente un radical alcoyle éventuellement substitué contenant 1 à 4 atomes de carbone.

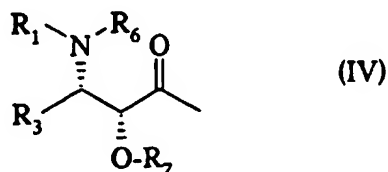
3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels R_a représente
25 un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou acétyloxy ou méthoxyacétoxy et R_b représente un atome d'hydrogène, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un radical benzoyle ou un radical $R_2-O-CO-$ dans lequel R_2 représente un radical tert-butyle et R_3 représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2,
30 thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5 et R_4 représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène et R_5 représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone.

4 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1,2 ou 3 caractérisé en ce que l'on traite par un halogénure de métal alcalin ou un azoture de métal alcalin ou un sel d'ammonium quaternaire ou un phosphate de métal alcalin un produit de formule générale :

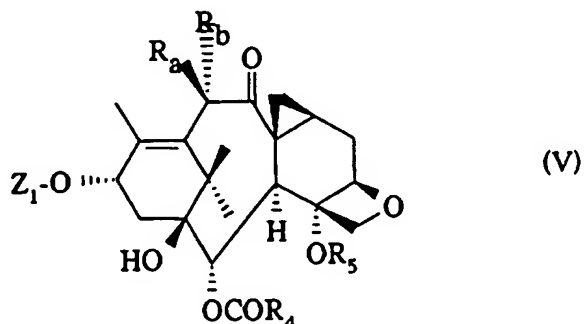


5

dans laquelle Z_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme précédemment ou un radical de formule générale :



- 10 dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme précédemment, et, ou bien R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien, R_6 et R_7 forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, R_4 et R_5 sont définis comme précédemment, R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy, alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé, de
- 15 préférence un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy, et R_b représente un atome d'hydrogène, ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une fonction cétone, pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle Z_1 , R_4 , R_5 , R_a et R_b sont définis comme précédemment, suivi, si nécessaire, du remplacement du groupement protecteur porté par R_a ou des groupements protecteurs représentés par R_7 et/ou par R_6 et R_7 par des atomes d'hydrogène.

5 5 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel R_4 et R_5 sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3 et R_a et R_b représentent chacun un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on réduit par voie électrolytique un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel R_a représente un radical hydroxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy.

10 6 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel R_4 et R_5 sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3, R_a et R_b forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone caractérisé en ce que l'on oxyde un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel R_a représente un radical hydroxy et R_b représente un atome
15 d'hydrogène.

7 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel Z représente un radical de formule générale (II) en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou pharmacologiquement actifs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PCT/FR 95/01393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D305/14 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,94 13654 (RHONE-POULENC) 23 June 1994 see the whole document ---	1,4-7
P,X	WO,A,95 09163 (RHONE-POULENC) 6 April 1995 see the whole document ---	1,5
X	US,A,5 254 580 (SHU HUI CHEN ET AL.) 19 October 1993 see column 13 - column 18; claims ---	1,7
X	WO,A,94 13655 (UPJOHN) 23 June 1994 see page 99 - page 124 -----	1,4-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 3 January 1996	Date of mailing of the international search report 15. 01. 96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern at Application No
PCT/FR 95/01393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO-A-9413654	23-06-94	FR-A-	2698871	10-06-94
		AU-B-	5653194	04-07-94
		CA-A-	2150944	23-06-94
		CN-A-	1094720	09-11-94
		EP-A-	0673372	27-09-95
		FI-A-	952825	08-06-95
		NO-A-	952264	08-06-95
		PL-A-	309293	02-10-95

WO-A-9509163	06-04-95	FR-A-	2710642	07-04-95
		AU-B-	7786794	18-04-95

US-A-5254580	19-10-93	AU-B-	656475	02-02-95
		AU-B-	4155693	06-01-94
		CA-A-	2099211	20-07-94
		CN-A-	1082541	23-02-94
		EP-A-	0577082	05-01-94
		EP-A-	0577083	05-01-94
		HU-A-	64529	28-01-94
		JP-A-	6179665	28-06-94
		JP-A-	6179666	28-06-94
		NO-A-	932371	03-01-94
		NZ-A-	248017	22-12-94
		US-A-	5294637	15-03-94

WO-A-9413655	23-06-94	AU-B-	5741194	04-07-94
		CA-A-	2149021	23-06-94
		EP-A-	0674630	04-10-95
		FI-A-	952920	14-06-95
		NO-A-	952351	14-08-95
		PL-A-	309392	02-10-95
		AU-B-	7138894	03-01-95
		WO-A-	9429288	22-12-94
CN-A-	1095377	23-11-94		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 95/01393

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO,A,94 13654 (RHONE-POULENC) 23 Juin 1994 voir le document en entier ---	1,4-7
P,X	WO,A,95 09163 (RHONE-POULENC) 6 Avril 1995 voir le document en entier ---	1,5
X	US,A,5 254 580 (SHU HUI CHEN ET AL.) 19 Octobre 1993 voir colonne 13 - colonne 18; revendications ---	1,7
X	WO,A,94 13655 (UPJOHN) 23 Juin 1994 voir page 99 - page 124 -----	1,4-7

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *I* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (celle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 3 Janvier 1996	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 15. 01. 96
--	---

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Francois, J
--	--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demo nternationale No
PCT/FR 95/01393

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO-A-9413654	23-06-94	FR-A-	2698871	10-06-94
		AU-B-	5653194	04-07-94
		CA-A-	2150944	23-06-94
		CN-A-	1094720	09-11-94
		EP-A-	0673372	27-09-95
		FI-A-	952825	08-06-95
		NO-A-	952264	08-06-95
		PL-A-	309293	02-10-95

WO-A-9509163	06-04-95	FR-A-	2710642	07-04-95
		AU-B-	7786794	18-04-95

US-A-5254580	19-10-93	AU-B-	656475	02-02-95
		AU-B-	4155693	06-01-94
		CA-A-	2099211	20-07-94
		CN-A-	1082541	23-02-94
		EP-A-	0577082	05-01-94
		EP-A-	0577083	05-01-94
		HU-A-	64529	28-01-94
		JP-A-	6179665	28-06-94
		JP-A-	6179666	28-06-94
		NO-A-	932371	03-01-94
		NZ-A-	248017	22-12-94
		US-A-	5294637	15-03-94

WO-A-9413655	23-06-94	AU-B-	5741194	04-07-94
		CA-A-	2149021	23-06-94
		EP-A-	0674630	04-10-95
		FI-A-	952920	14-06-95
		NO-A-	952351	14-08-95
		PL-A-	309392	02-10-95
		AU-B-	7138894	03-01-95
		WO-A-	9429288	22-12-94
CN-A-	1095377	23-11-94		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.